



Universidad
Zaragoza

UNIVERSIDAD
DE ZARAGOZA
FACULTAD DE
MEDICINA

TRATAMIENTO LOCORREGIONAL DEL CANCER DE MAMA EN ESTADIOS PRECOCES

LOCOREGIONAL TREATMENT IN EARLY BREAST CANCER

Autora: **Lourdes Arias Egido**
Directora: Dra. Isabel Vicente Gómez

Zaragoza, Junio 2017

INDICE

RESUMEN	3
1. INTRODUCCIÓN	4
2. TRATAMIENTO LOCORREGIONAL DEL CANCER DE MAMA	5
2.1. TRATAMIENTO QUIRURGICO	5
- Cirugía Conservadora (CC)	5
- Mastectomía	7
- Cirugía Oncoplástica.....	8
2.2. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO	9
3. GANGLIO CENTINELA	13
3.1. CONCEPTO Y DEFINICIÓN DEL GANGLIO CENTINELA.....	13
3.2. CRITERIOS DE INDICACIÓN Y CONTRAINDICACIÓN.....	13
3.3. PROTOCOLO ESTÁNDAR DE BSGC	14
- Radiología.....	14
- Medicina nuclear.....	14
- Estudio patológico.....	15
3.4. GC POSITIVO Y LA, ESTUDIOS RECIENTES.....	17
- ACOSOG Z0011.....	17
- ACOSOG Z0011, Long-term Follow-up	20
- EORTC-AMAROS sentinel node trial.....	21
- CONCLUSIONES DE LOS ESTUDIOS.....	22
4. TRATAMIENTO LOCORREGIONAL DEL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS PRECOCES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET	24
4.1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	24
4.2. MATERIAL Y MÉTODOS	24
4.3. RESULTADOS	26
4.3. DISCUSIÓN.....	33
5. CONCLUSIONES	36
6. BIBLIOGRAFÍA.....	38

RESUMEN

El cáncer de mama sigue siendo el tumor maligno más frecuente entre las mujeres. El avance en las nuevas técnicas diagnósticas ha supuesto un aumento en la detección de tumores en estadios precoces, que permiten un tratamiento locorregional orientado a la curación, con tasas de éxito altas en la mayoría de los casos. Este tratamiento combina técnicas quirúrgicas y radioterápicas. Entre las opciones quirúrgicas, las tendencias son cada vez más conservadoras, buscando la menor morbilidad para estas pacientes con la misma eficacia. Prueba de ello son los múltiples cambios actuales en el manejo de la enfermedad ganglionar axilar. La biopsia selectiva del ganglio centinela ha sustituido a la linfadenectomía axilar como procedimiento de elección para la estadificación axilar del cáncer de mama. No obstante, los nuevos estudios, combinados con el avance en las técnicas diagnósticas moleculares, cuestionan también la necesidad de BSGC, buscando evitar la linfadenectomía axilar en pacientes con bajo número de ganglios afectados y perfil de bajo riesgo.

Palabras clave: cáncer de mama, estadio precoz, tratamiento locorregional, cirugía, radioterapia, ganglio centinela, linfadenectomía axilar, ACOSOG Z0011

ABSTRACT

Nowadays, breast cancer is still the most common malignant tumor among women. Recent breakthroughs on new diagnostic techniques have lead to a considerable improvement in early-cancer detection, thus allowing a locoregional treatment healing-oriented with high success rates, in general. Such treatment combines both surgical and radiotherapy techniques. Surgical options are becoming increasingly conservative, looking for the less morbidity for these patients with competitive efficiencies. The multiple changes in handling the axillary lymph node disease is a good evidence of this. Sentinel lymph node biopsy has replaced the axillary lymphadenectomy as the main procedure for the axillary staging in the breast cancer. Nevertheless, new research along with molecular-diagnostic-techniques breakthroughs question the necessity of BSGC, hoping thus to avoid the axillary lymphadenectomy in few-affected-nodes and low-risk-profile patients.

Keywords: early breast cancer, locoregional treatment, surgery, radiotherapy, sentinel node, axillary lymphadenectomy, ACOSOG Z0011

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente entre las mujeres y el cuarto más común en España. Se estima que cada año se diagnostican 1'38 millones de casos nuevos en el mundo, la mitad de ellos en países en vías de desarrollo. En Europa supone el 30% de todos los tumores diagnosticados y el 17% de las muertes por esta causa, con cifras similares en España.

El concepto de *estadio precoz* en cáncer de mama hace referencia a aquel que no se ha diseminado más allá de la mama o ganglios linfáticos de la axila. Incluye el carcinoma ductal *in situ* y los estadios I, IIA y IIB. A pesar de la elevada incidencia de estos tumores, la detección en estos estadios precoces, principalmente mediante mamografía, ha demostrado ser un método eficaz para disminuir su mortalidad entre un 25 y 30%, logrando una supervivencia en estos estadios por encima del 90%.

El tratamiento del cáncer de mama en estadio precoz puede beneficiarse en la mayoría de los casos de un *tratamiento locoregional*, basado principalmente en el tratamiento quirúrgico combinado con el radioterápico. Este concepto de tratamiento comienza ya en 1882 con Halsted y Meyer (1), y desde entonces, se han multiplicado las novedades terapéuticas a gran velocidad, obligando a actualizar los protocolos casi anualmente. Durante los últimos años, aparecen tendencias cada vez más conservadoras, basadas en el diagnóstico precoz de tumores sin afectación ganglionar, junto con nuevas opciones quirúrgicas, que sustituyen a las cirugías amplias que no llegaban a ser del todo satisfactorias.

Prueba de ello es el cambio en el manejo de la enfermedad ganglionar axilar. La afectación axilar linfática es el factor pronóstico independiente más potente en cáncer de mama. Clásicamente, la estadificación quirúrgica se basaba en la práctica de una linfadenectomía regional y evaluación histológica de los ganglios linfáticos. Sin embargo, este procedimiento añadía riesgos de linfedema, infecciones, alteraciones sensitivas y de movilidad en las zonas intervenidas. Por ello, la BSGC (Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela) sustituyó a la LA (Linfadenectomía Axilar), obteniendo una menor morbilidad y misma eficacia en intervalo libre de enfermedad y supervivencia global. Pero más allá de esto, las tendencias conservadora actuales también están cuestionando, especialmente a partir del ensayo Z0011, la necesidad de la BSGC (20).

Actualmente, todos estos procedimientos se encuentran siempre armonizados dentro de la unidad de patología de mama multidisciplinaria, buscando ofrecer como resultado tratamientos cada vez mejores y más individualizados para estas pacientes.

2. TRATAMIENTO LOCORREGIONAL DEL CANCER DE MAMA

Previa a la mastectomía radical propuesta por Halsted en 1882, la cirugía del cáncer de mama tenía una finalidad paliativa. Halsted fue el primero en establecer las reglas para el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, considerándose la mastectomía radical como la técnica quirúrgica idónea (1). A partir de los años 50, fueron apareciendo nuevas corrientes quirúrgicas antagónicas hasta que en 1972, con el Primer Simposio Internacional sobre técnicas no mutiladoras del seno, se acepta la utilidad de la cirugía conservadora de la mama como tratamiento quirúrgico idóneo para el cáncer de mama inicial. En las últimas décadas, el tratamiento quirúrgico locorregional ha estado orientado no solo hacia la conservación de la mama, sino también del tejido linfático ganglionar axilar mediante la BSGC.

2.1. TRATAMIENTO QUIRURGICO

La intencionalidad de la cirugía deber ser siempre radical, combinando la extirpación de la enfermedad locorregional y un buen resultado estético. El tipo de tratamiento quirúrgico sobre la mama depende fundamentalmente de su estadificación, y ésta a su vez del tamaño del tumor en relación al de la mama y de la existencia de lesiones multifocales o multicéntricas.

Lo más importante será valorar cual es el momento óptimo para realizar la cirugía y así obtener el máximo beneficio oncológico.

En algunos casos, a pesar de ser una lesión tributaria de cirugía inicial, se realiza un tratamiento sistémico primario con el objetivo de disminuir el tamaño de la lesión y valorar la respuesta a dicho tratamiento (2), incluso llegando a conseguir un tratamiento conservador. Esto último también ha sido posible mediante las técnicas oncoplásticas, que han aumentado todavía más el número de tratamientos conservadores, con mejores resultados estéticos y con un tratamiento óptimo de la enfermedad.

Cirugía Conservadora (CC)

Es un tratamiento con intencionalidad radical que persigue los siguientes fines: mínima mutilación con un buen resultado estético, obtención de la máxima información oncológica y control de la enfermedad local.

No todos los tumores de mama se consideran tributarios de CC, siendo indispensables las siguientes características:

- Lesiones T1-T3 con N0-N1 y M0 de la clasificación TNM.
- Tratamiento con radioterapia adyuvante.

- Aceptación por parte de la paciente.

Además, deberemos valorar siempre el posible resultado estético final.

De la misma forma, la CC está contraindicada en las siguientes situaciones (3):

- Microcalcificaciones extensas.
- Lesiones multicéntricas.
- Gestantes en las que sería preciso realizar radioterapia adyuvante antes de finalizar el embarazo.
- En los casos de márgenes positivos en los que se ha realizado una reexcisión y persisten márgenes patológicos.

Son contraindicaciones relativas (3):

- Radioterapia previa en la mama o pared torácica.
- Contraindicación de radioterapia por enfermedad activa del tejido conectivo que afecte a la piel (especialmente esclerodermia y lupus).
- Enfermedad de Paget del pezón con otra lesión mamaria.
- Multifocalidad sin resultado cosmético aceptable (valorando en estos casos técnicas oncoplásticas).
- Relación inadecuada de tamaño mama y de la lesión (valorarlo en lesiones de más de 5 cm).

La técnica quirúrgica implica la exéresis tumoral amplia (no fraccionada), con mínima manipulación de la pieza quirúrgica y orientación espacial de la misma (3), incluyendo la fascia pectoral próxima, sobre todo en lesiones muy posteriores. Las incisiones en piel para la CC son: periareolar, circular, radial, axilar o en surco submamario, según la localización de la lesión, valorando que el abordaje y el resultado final de la cirugía sea lo más estético posible.

Entre los tipos de cirugía conservadora encontramos:

- Tumorectomía: No incluye resección de piel. Extirpación de la lesión con margen de seguridad.
- Segmentectomía: Extirpación amplia de un segmento mamario. No incluye extirpación de piel.
- Cuadrantectomía: Extirpación de un cuadrante de la mama, incluyendo la piel del mismo.

En este apartado también debemos nombrar las lesiones mamarias ocultas, aquellas lesiones clínicamente no palpables que se detectan en técnicas de imagen. La localización exacta se realiza mediante la colocación de marcadores metálicos inmediatamente después de la biopsia con aguja gruesa (BAG) o biopsia asistida por vacío (BAV). Este paso se lleva a cabo por estereotaxia, ecografía o resonancia magnética. Los marcadores pueden ser marcadores de titanio, HidroMARKR (polímero con un marcador metálico) o semillas radioactivas (3), que se localizan en el momento de la cirugía mediante marcaje con arpón (en todo tipo de lesiones), ecografía intraoperatoria (lesiones sólidas e HidroMARK) o con sonda gamma intraoperatoria (para las semillas radioactivas). Cabe destacar este último método, denominado ROLL (Radioguided Occult Lesion Localisation), con inyección de ^{99m}Tc intratumoral. Es una buena técnica para la localización intraoperatoria de las lesiones mamarias sólidas no palpables (4-8), permitiendo una extirpación completa de la lesión en el 99.5% de los casos, un mayor centrado de la lesión en la pieza quirúrgica y unos márgenes adecuados (9,10), así como la disminución del número de reexcisiones si se compara con la extirpación mediante arpón (11,12). Además, cuando en el tratamiento de la lesión hay indicación de BSGC, se consigue no solo localizar la lesión mamaria, sino también la de los ganglios linfáticos de drenaje locorregional (SNOLL: Sentinel Node and Occult Lesion).

Mastectomía

La mastectomía conlleva la extirpación quirúrgica de la glándula mamaria: piel, complejo areola-pezón y todo el tejido glandular mamario, teniendo en cuenta su extensión de 2ª- 3ª a 6ª-7ª costilla, y de la línea paraesternal a la línea axilar anterior.

Presenta las siguientes indicaciones:

- Contraindicación de CC
- Imposibilidad de radioterapia adyuvante
- Deseo expreso de la paciente

Las incisiones más utilizadas son las transversales (Stewart 1915, Leighton 1941 y Orr 1951) con modificaciones en su oblicuidad dependiendo de la localización de la tumoración. Las incisiones verticales están prácticamente en desuso.

La técnica se basa, en primer lugar, en la disección de los colgajos dérmicos, teniendo en cuenta la extensión de la glándula mamaria (incluyendo la cola de Spencer) y que a nivel de piel debe llegarse hasta la fascia superficial anterior. Después, debe extirparse todo el tejido glandular mamario, incluyendo la fascia del músculo pectoral mayor, al ser el límite posterior del tejido glandular mamario.

La mastectomía ahorradora de piel (skin-sparing mastectomy) y la ahorradora de complejo areola-pezón (nipple-sparing mastectomy) con reconstrucción inmediata se consideran

también un tratamiento oncológicamente seguro, con tasas de recidiva local y supervivencia libre de enfermedad comparables a las de la técnica clásica (13,14).

Cirugía Oncoplástica

Con la nueva cultura de la cirugía oncoplástica se incorpora el resultado estético como parte del tratamiento oncológico, presentándose así a las pacientes la oportunidad de mejorar su calidad de vida, mediante la resección adecuada y un mínimo impacto en su imagen corporal (15).

Tiene como objetivos la preservación del contorno mamario, la disminución en la visibilidad de las cicatrices, la optimización de la mama para su irradiación y la similitud en los volúmenes mamarios (16,17). Aporta grandes beneficios en lo que respecta a baja tolerancia a la deformidad mamaria, la asimetría y a la radiodermatitis severa en mamas ptósicas. Además, uno de los grandes avances en este campo es el incremento del número de reconstrucciones inmediatas.

2.2. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

El cáncer de mama es la principal indicación de irradiación en todo el mundo (18). La radioterapia constituye un pilar básico en el tratamiento de esta enfermedad, con indicación en todas sus fases. Su uso más extendido es como adyuvante a la cirugía, consiguiendo reducir la recidiva locorregional en dos tercios y mejorando de la supervivencia (19).

La integración de la radioterapia en la secuencia del tratamiento multidisciplinar ha experimentado cambios con la incorporación de esquemas quimioterapia (QT) más agresivos (antraciclinas y taxanos). Inicialmente la irradiación se administraba tras la cirugía, pero la incorporación de estos nuevos tratamientos ha obligado a retrasar la irradiación al final de la misma.

Cuando no existe indicación de QT adyuvante tras la cirugía, la radioterapia debe iniciarse en los dos meses siguientes a la misma, mientras que si hay indicación de QT, se administrará en los seis meses siguientes y antes de un mes tras el último ciclo de QT.

Por otro lado, la aparición de nuevos esquemas de hipofraccionamiento y la técnica de irradiación parcial acelerada han conducido a nuevas secuencias de tratamiento en pacientes seleccionadas, con la vuelta al esquema inicial de cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico.

Todavía sigue habiendo motivos de controversia, como la irradiación de las cadenas ganglionares y, en especial de la cadena mamaria interna, o la irradiación de pacientes con menos de 4 ganglios axilares positivos, sobre todo desde la aparición de publicaciones que cuestionan la necesidad de linfadenectomía en ciertos casos de afectación axilar del ganglio centinela (20). Sin embargo, los resultados del EBCTCG (21), del MA20 (22) y de la EORTC (23,24) sugieren que debemos ser más agresivos y tratar a todas las pacientes con ganglios afectados, independientemente del número de ellos.

Las recomendaciones actuales requieren la delimitación de volúmenes mediante imágenes de tomografía computada (TC), planificación dosimétrica en tres dimensiones, tratamiento con acelerador lineal y verificación de las puertas de entrada de forma electrónica (técnica más usada en España) (25).

El futuro, sin embargo, nos llevará a utilizar esquemas de tratamiento más cortos, con mejores sistemas de inmovilización y de verificación y quizás a dosis únicas ablativas.

Podemos tratar diferentes volúmenes en función de cada paciente:

MAMA

Indicada tras cirugía conservadora, tanto en carcinomas infiltrantes como intraductales (21) y tumores localmente avanzados que tras QT neoadyuvante no cumplan criterios de

resección quirúrgica. El volumen a irradiar abarca toda la mama, incluyendo la cicatriz de la tumerectomía, con un margen de seguridad de 1-2 cm y la dosis total varía entre 45-50 Gy, 1,8-2 Gy al día. En la actualidad, ha habido varios estudios que han comparado este esquema clásico con técnicas de hipofraccionamiento (40 Gy en 15 fracciones), demostrando una equivalencia en el control local, supervivencia y resultados estéticos entre ambas técnicas, de forma que al reducir el tiempo total de tratamiento con el hipofraccionamiento, estos esquemas se imponen a los clásicos (26,27, 28).

LECHO TUMORAL

Según el estudio de la EORTC en 2007, debe llevarse a cabo en todas las pacientes menores de 70 años tras la irradiación de la mama. En este estudio, la sobreimpresión del lecho tumoral demostró una reducción del porcentaje de recidivas locales en todos los grupos de edad, con mayor beneficio para las pacientes menores de 40 años. En las pacientes mayores de 50 años, debido a un menor riesgo de recidiva, se puede valorar la indicación según factores de riesgo (carcinoma intraductal, márgenes quirúrgicos insuficientes o afectos...). El volumen a tratar se define con técnicas de imagen. Para aumentar la dosis local sobre el lecho tumoral (boost) y disminuir la recidiva local, puede realizarse mediante braquiterapia, con electrones, fotones o irradiación intraoperatoria (RIO). La dosis total a administrar varía en función de factores de riesgo locales y oscila entre 10 y 25 Gy, 1,8-2 Gy al día, aunque también puede utilizarse el hipofraccionamiento (29,30).

TUMOR

Cuando la cirugía no puede llevarse a cabo (negativa de la paciente, imposibilidad o contraindicación médica) se plantea la sobreimpresión del tumor primario, siguiendo la misma técnica que para el lecho tumoral pero a dosis sensiblemente superiores.

FOSA SUPRACLAVICULAR HOMOLATERAL

En aquellas pacientes que presenten afectación ganglionar, linfadenectomía insuficiente (menos de 10 ganglios), afectación supraclavicular o tumores localmente avanzados. Se incluirán también los ganglios del nivel III axilar.

NIVEL I Y II AXILAR

Indicada en caso de enfermedad axilar voluminosa o persistente (4 ó más ganglios afectos), linfadenectomía insuficiente o inexistente. Mediante el estudio AMAROS se ha demostrado que es posible no realizar linfadenectomía en los casos de ganglio centinela positivo si se plantea la irradiación de los tres niveles axilares y supraclavicular medial,

consiguiendo los mismos resultados de control axilar y menor incidencia de linfedema (23,24, 31).

CADENA MAMARIA INTERNA

Aunque estudios recientes demuestran un ligero aumento en la supervivencia global y libre de enfermedad en los casos de ganglio centinela positivo en esta cadena (32), en nuestro país sigue siendo una práctica infrecuente por tratarse de una técnica compleja con alto riesgo de toxicidad cardíaca y pulmonar. No obstante, ante la afectación de GC de la mamaria interna y no afectación de GC axilar, se recomienda irradiación de la cadena mamaria interna con 50 Gy, sin completar la LA.

PARED TORACICA

Indicada en pacientes con recidiva local no irradiadas previamente, tras cirugía radical en lesiones localmente avanzadas (T3 o T4) y/o cuando existe afectación ganglionar, debe valorarse su irradiación en las lesiones multifocales (22).

CUADRANTE O VOLUMEN PARCIAL (IRRADIACION PARCIAL DE MAMA)

Para disminuir la agresividad terapéutica en esta enfermedad, diversos ensayos clínicos plantean la irradiación parcial acelerada de la mama como alternativa en pacientes de bajo riesgo de recaída local (33,34). Con este nuevo método se consigue administrar una dosis suficiente al lecho tumoral en una única sesión intraoperatoria (35) o en varias sesiones administradas en una semana, mediante braquiterapia o radioterapia externa conformada, sin necesidad de incluir toda la mama. Con esto además se consigue también disminuir el tiempo de tratamiento, para mayor comodidad de las pacientes, permitiendo realizar la irradiación la semana después de la cirugía y antes del tratamiento sistémico (36,37)

Todavía esperamos resultados definitivos de los estudios cerrados o en curso que confirmen la equivalencia de la irradiación parcial y la irradiación total de la mama en términos de control local con menor toxicidad, pero la comunidad científica acepta ya la utilización de la irradiación parcial de la mama en algunos casos. ASTRO (American Society for Radiation Oncology) ha publicado un consenso donde se define el grupo de pacientes “adecuadas” para irradiación parcial fuera de un ensayo clínico (38) y el Grupo de Trabajo de Cáncer de Mama del Grupo Europeo de Curioterapia ha presentado también sus recomendaciones (39) (*tabla 1*).

En nuestro país se utiliza en casos de bajo riesgo desde hace más de 10 años, mediante braquiterapia intersticial con tubos plásticos en cinco días o con irradiación externa (40).

	Criterios ASTRO	Criterios GEC ESTRO
• Edad	≥ 60 años	≥ 50 años
• Mutación BRCA1/2	Ausente	No aplicable
• Tamaño tumoral	≤ 2 cm	< 3 cm
• Estadío T	T1	T1-2
• Márgenes	Negativos (≥ 2 mm)	
• Grado	Cualquiera	
• Invasión linfo-vascular	No permitido	
• Receptores Estrogénicos	Positivos	Cualquiera
• Multicentricidad	No permitida	
• Multifocalidad	Unifocal, con tamaño total ≤ 2 cm	Unifocal
• Histología	Ductal infiltrante, mucinoso, tubular y coloide	
• Carcinoma intraductal puro	No permitido	
• Carcinoma intraductal extenso	No permitido	
• Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> asociado	Permitido	
• Estadío N	pN0 (i-, i+)	
• Cirugía ganglionar	BSGC o linfadenectomía	
• Tratamiento neoadyuvante	No permitido	

Tabla 1. Pacientes “adecuadas” para ser tratadas mediante irradiación parcial según ASTRO v ESTRO.

No debemos olvidar en este apartado la toxicidad que la radioterapia supone para estas pacientes. Depende de diferentes factores, como la dosis total administrada y energía del haz, estado general de la enferma... Los principales órganos de riesgo en la irradiación de la mama son el pulmón homolateral y el corazón. Gracias a los avances tecnológicos, se ha conseguido disminuir considerablemente la toxicidad en estos órganos (41). La radiodermatitis sigue siendo la toxicidad inicial más frecuente, por lo que estos tratamientos deben ir siempre acompañados de medidas preventivas al respecto.

3. GANGLIO CENTINELA

3.1. CONCEPTO Y DEFINICIÓN DEL GANGLIO CENTINELA

Morton definió originalmente al GC (Ganglio Centinela) como “el primer ganglio linfático que recibe el drenaje aferente de un tumor primario”. Este concepto refleja la diseminación del cáncer de mama a través del sistema linfático, aludiendo al ganglio que estaría inicialmente expuesto a recibir las metástasis del tumor primario. Mediante la biopsia del GC valoramos de forma mínimamente invasiva el estado ganglionar regional, de forma que si en el GC no encontramos metástasis, el resto de ganglios de la región linfática estarán también libres de enfermedad.

La localización, exéresis y biopsia de los GC supone la obtención de una muestra comparativamente mucho menor que la LA completa, técnica que extirpaba los ganglios regionales para hacer evaluación histológica y estadificación quirúrgica. Este último proceso añade riesgos de linfedema, infecciones, alteraciones sensitivas y movilidad en las zonas intervenidas, de forma que la sustitución por la BSGC ha disminuido la morbilidad de la intervención radical, llevando a cabo un estudio histopatológico más minucioso.

3.2. CRITERIOS DE INDICACIÓN Y CONTRAINDICACIÓN

Según el consenso acordado por la SESPM, se consideran criterios de inclusión y exclusión de BSGC los siguientes (42):

Indicaciones

1. Carcinomas infiltrantes T1-T2-T3, N0 (con axila negativa clínica, ecográfica y anatomopatológicamente).
2. Carcinoma intraductal con indicación de mastectomía. Puede considerarse en casos de alto riesgo de microinfiltración.

*El carcinoma de mama en el varón sigue las mismas indicaciones que en la mujer.

Contraindicaciones

1. Carcinoma localmente avanzado cuando hay afectación ganglionar, en ausencia de tratamiento sistémico primario.
2. Sospecha de afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (ecografía) y, como mínimo, citología compatible con metástasis de carcinoma de las adenopatías sospechosas.
3. Radioterapia axilar previa a dosis de 50 Gy (3).
4. Carcinoma inflamatorio.

No constituyen criterios de contraindicación:

- La realización de una biopsia escisional previa, si no existen criterios de exclusión (se realizaría dentro del primer mes posterior a la biopsia escisional).
- Tumores multifocales y multicéntricos.
- Mujeres gestantes o puérperas lactantes, con retirada previa de la lactancia 24 horas (con mínima dosis posible, el mismo día de la cirugía y sin colorante vital).
- Cirugía mamaria plástica de aumento o reducción previa.
- Pacientes con cirugía conservadora del GC previa por carcinoma, aunque es aconsejable la valoración individual de cada caso.

3.3. PROTOCOLO ESTÁNDAR DE BSGC

La técnica de la BGC debe seguir un protocolo definido para tres aspectos técnicos del procedimiento, que incluye Medicina Nuclear, Cirugía y Anatomía Patológica. Además, la Radiología es fundamental en valoración de la axila para la selección de pacientes candidatas a BSGC (43):

Radiología

Mediante ecografía detectamos ganglios axilares con alteraciones morfológicas indicativas de afectación metastásica que no son evidentes en la exploración física. Además, permite realizar punción ecoguiada de los mismos para confirmar el diagnóstico, evitando la BSGC en estos casos. Con esta prueba también valoramos el número de ganglios patológicos y la afectación extracapsular. Ante un ganglio con signos ecográficos de malignidad, confirmamos mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) o biopsia con aguja gruesa (BAG), por la posibilidad de falsos positivos de la ecografía.

Medicina nuclear

Mediante la inyección del radiotrazador la linfogammagrafía, que da imágenes en forma secuencial, marca la situación del GC en la piel, ayudando a precisar el número de ganglios centinelas, distinguiendo entre los de drenaje primario y secundario e identificando ganglios centinelas en sitios de drenaje no predecibles. En Europa se utiliza como radiotrazador el nanocoloide de albúmina humana marcado con ^{99m}Tc , con una actividad total que varía entre 5 y 120 MBq, y se visualiza en las 2 posteriores a la inyección previas a la cirugía. Es aceptable utilizar la técnica mixta (radiotrazador más colorante). Las inyecciones del radiotrazador pueden ser superficiales o profundas (peri o intratumorales), estas últimas más aconsejables para lograr una estadificación precisa. En caso de disponer de equipos SPECT-CT también está aconsejado su uso con imágenes fusionadas.

Durante la cirugía la combinación entre colorante y una sonda detectora, que proporciona información de la actividad en el campo quirúrgico, ha prevalecido durante muchos años como la técnica estándar. En la actualidad están apareciendo nuevas técnicas que mejoran los resultados, como el uso de agentes fluorescentes (44), marcaje mediante microburbujas (45), trazadores ferromagnéticos (46) y uso de gammacámaras portátiles. Mención especial merecen estas últimas, mediante las cuales el cirujano puede adaptar marcas previamente hechas a la incisión quirúrgica y confirmar la localización exacta del GC, puesto que la posición del paciente puede ser diferente (47,48).

Estudio patológico

El diagnóstico de GC debe ser intraoperatorio siempre que sea posible para aumentar la eficiencia de la técnica, buscando no solo la máxima sensibilidad y especificidad diagnóstica, sino también que la cirugía sobre la mama y la cirugía sobre la axila puedan realizarse en un solo tiempo quirúrgico. Desde la instauración del GC como procedimiento de rutina hasta finales de la última década, se han llevado a cabo múltiples protocolos citológicos e histológicos que incluían desde una impronta hasta el estudio de cortes seriados del ganglio en su totalidad, con técnicas inmunohistoquímicas, generalmente para citoqueratina AE1/AE3 o CAM5.1, intraoperatorias o diferidas.

En el análisis de estos protocolos de estudio citológico e histológico, se observó que el diagnóstico del GC no solo era protocolo-dependiente sino también patólogo-dependiente ya que, en muchos casos, los criterios diagnósticos no se podían estandarizar y reproducir con facilidad (especialmente en micrometástasis y células tumorales aisladas).

Estudio histológico

En la actualidad se trata del método de elección para el diagnóstico de GC cuando el análisis molecular OSNA no es posible. Se basa en un estudio intraoperatorio mediante cortes por congelación, que mide el diámetro tumoral sobre la sección Hematoxilina-Eosina.

Método OSNA

La aparición de la nueva técnica molecular OSNA (One-Step-Nucleic-Acid-Amplification) a finales de la última década, marcó el inicio de una nueva etapa en la historia del GC en cáncer de mama. Se basa en un procedimiento cualitativo y cuantitativo altamente específico, de amplificación del ARNm de la citoqueratina 19 (CK19), que permite distinguir el tamaño de las metástasis. La técnica incluye 6 «primers» diseñados para excluir la amplificación de pseudogenes o sus transcritos. El tiempo necesario para el diagnóstico oscila alrededor de 30 minutos. Esta técnica presenta, frente al estudio histológico, las siguientes ventajas:

- Permite el diagnóstico del GC en su totalidad, sin pérdida de tejido y en tiempo intraoperatorio, reduciendo a cero el número de segundas intervenciones para la linfadenectomía.
- Estandarización diagnóstica al eliminar la variabilidad interobservador y unificar en un solo protocolo las distintas estrategias diagnósticas.
- Cuantificación precisa y reproducible del volumen de metástasis.

En la actualidad se considera el procedimiento de elección para el estudio patológico del GC debido a su alta sensibilidad (82,7-98,2%) y especificidad diagnósticas (94,8-97,7%), así como a la ausencia de linfadenectomías diferidas.

Como limitaciones de este método pueden nombrarse las relacionadas con los carcinomas de mama que no expresan CK19 y cuyas metástasis, por tanto, podrían no ser detectadas. La tasa publicada de carcinomas de mama CK19 negativos es aproximadamente del 2%. Sin embargo, estudios recientes demuestran que son muy pocos los carcinomas de mama que no expresan la CK19 y corresponden, fundamentalmente, a los carcinomas metaplásicos (49).

Aplicado a este estudio molecular, se ha incluido recientemente el concepto de CTT (Carga Tumoral Total), que se define como la suma del número de copias de ARNm-CK19 de cada uno de los GC. Algunos autores concluyen que es el mejor predictor al comparar la CTT con el número de ganglios metastásicos de la LA. La variable CTT constituye una herramienta de gran impacto al facilitar la toma de decisiones terapéuticas sobre la axila durante el acto quirúrgico definiendo distintos puntos de corte. Peg et al. recomiendan un punto de corte de 15.000 copias para la indicación de la linfadenectomía axilar (50).

Desde el punto de vista de la radioterapia, la CTT, por su valor predictivo del número de ganglios axilares no-centinela metastásicos, constituye, en ausencia del estudio patológico de la linfadenectomía completa, el mejor criterio para individualizar el tratamiento radioterápico. Estudios actuales pretenden demostrar la no inferioridad de la irradiación en pacientes con 250 a 15.000 copias/uL, tratadas con cirugía conservadora de la mama sin LA (50-52).

Desde el punto de vista quirúrgico, la aplicación de CTT conlleva importantes cambios en la decisión terapéutica sobre la axila, tanto en los criterios de St. Gallen como los del ensayo Z0011, como más tarde explicaremos.

Clasificación de GC positivo

Unificando las técnicas de estudio de GC anteriores y de acuerdo con el sistema TNM de estadificación y las equivalencias, se define como ganglio positivo o afectado aquel que

presenta células tumorales metastásicas en el estudio histológico o más de 100 copias de ARNm-CK19 en el estudio OSNA, y se clasifica como:

1. *Macrometástasis*

- ≥ 2 mm de diámetro sobre la laminilla.
- Equivalencia en número de copias de ARNm-CK19: ≥ 5.000 copias.
- Sistema TNM: pN1

2. *Micrometástasis:*

- Tamaño de entre 0,2 y 2 mm de diámetro sobre la laminilla o más de 200 células tumorales en un único corte de tejido.
- Equivalencia en número de copias de ARNm-CK19: ≥ 250 , < 5.000 copias.
- Sistema TNM: pN1mic

3. *Células tumorales aisladas*

- Tamaño $\leq 0,2$ mm medido sobre la laminilla o menos de 200 células tumorales en un único corte de tejido.
- Equivalencia en número de copias de ARNm-CK19: ≤ 250 , > 100 copias.
- Sistema TNM: pN0 [mol+] si se detectan mediante técnica molecular, o pN0 (i+) si se detectan mediante inmunohistoquímica o tinción H&E.

3.4. GC POSITIVO Y LA, ESTUDIOS RECIENTES

La BSGC ha permitido evitar la LA en un 60-70% de las pacientes con GC negativo. Sin embargo, en más del 50% de los casos con el GC afecto, el resto de los ganglios de la LA están libres de enfermedad, aumentando este porcentaje hasta el 80-85% si la metástasis del GC es menor de 2 mm (micrometástasis). A partir del año 2002 comenzaron a publicarse múltiples trabajos en la búsqueda de factores que pudieran tener relación con la afectación de otros ganglios además del GC, realizando varios estudios (aunque con seguimientos cortos en la mayoría de los casos) en los que se observaban tasas de recaída axilar inferiores a las esperadas en pacientes con micrometástasis. No obstante, tenemos que tener en cuenta que con los tratamientos adyuvantes de estas pacientes, deberemos esperar muchos años más para asegurar la ausencia de esas recidivas axilares, frecuencia y repercusión en la supervivencia.

ACOSOG Z0011

Uno de los ensayos que más repercusión tuvo al respecto fue el del American College of Surgeon Oncology Group (ACOSOG Z0011) (20). Se trata de un estudio prospectivo que examina la supervivencia de las pacientes que presentaban metástasis de GC mediante la

técnica de hematoxilina-eosina. Aleatorizaba las pacientes con GC positivo, procediendo en un brazo solo a observación y en otro a LA, para después evaluar la recurrencia locorregional. Necesitaban incluir 1900 pacientes pero sólo se reclutaron 891, dejando publicados los resultados acerca de las complicaciones y calidad de vida en este grupo. Sin embargo, a pesar de no haber completado el reclutamiento, Giuliano publicó en 2011 los resultados del ensayo:

De todas las pacientes, asignaron al azar a las que solamente se realizó la disección del único GC afecto sin llevar a cabo LA, y otras 446 en las que se realizó LA. Las pacientes de los 2 grupos se eligieron siguiendo los mismos criterios de edad, puntuación en la escala Bloom-Richardson, características de receptores hormonales, estadificación del tumor (T1 o T2 N0 M0) y realización de cirugía conservadora con márgenes negativos, junto con terapia sistémica adyuvante (*figuras 2 y 3*).

En sus resultados durante el periodo de seguimiento de 6'3 años, a las pacientes asignadas al azar a LA se les extirpó una media de 17 ganglios axilares en comparación con una media de sólo 2 GC afectados en las no tratadas con LA ($P < 0,001$) (*figura 4*). En ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la recurrencia local ($p=0'11$) ni locorregional ($p=0'45$) y, por tanto, en la supervivencia global entre ambos brazos de tratamiento, pudiendo concluir hasta ese momento que no era necesario completar la LA en este grupo de pacientes y planteando un gran debate en la literatura y manejo de la patología. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el estudio Z0011 sólo incluye pacientes con tumores T1-2 con GC afecto, tratadas con cirugía conservadora y radioterapia con campos tangenciales. Por tanto, las conclusiones solo serían aplicables a este subgrupo de pacientes y con un nivel de evidencia II-A (10).

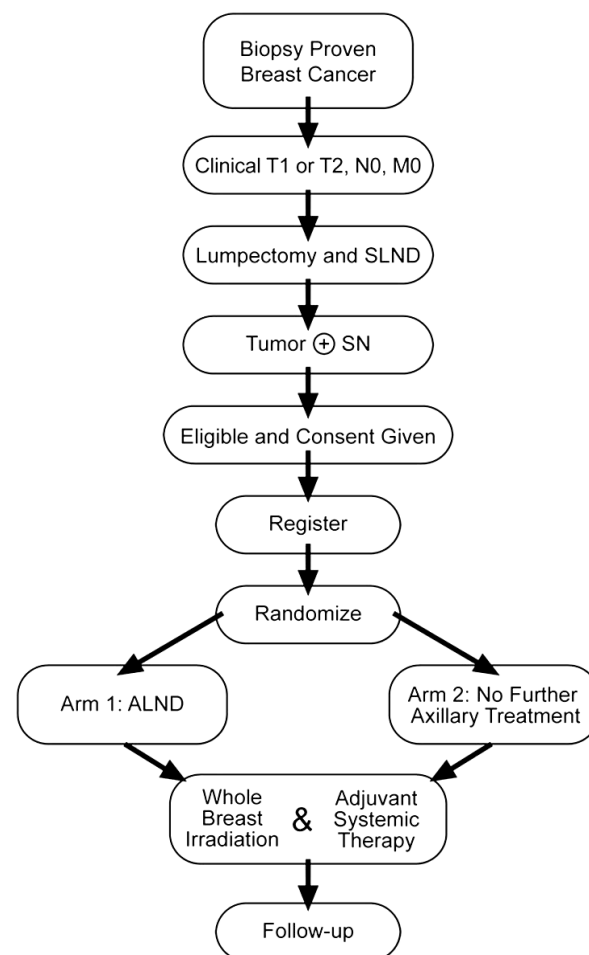


Figura 2. Diseño del estudio y aleatorización del proceso

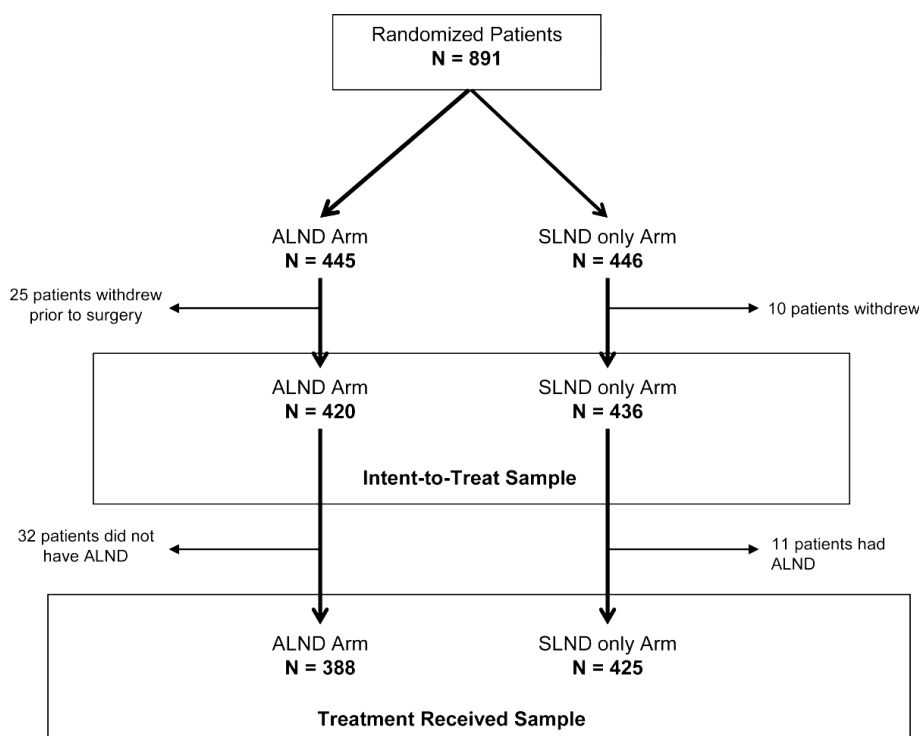


Figura 3. Definición de la muestra del estudio descriptivo: número total de pacientes asignadas al azar, número de pacientes por intención de tratar y número de pacientes que recibieron tratamiento.

	Intent-to-Treat Sample			Treatment Received Sample		
	ALND (N = 420)	SLND Only (N = 436)	P	ALND (N = 388)	SLND Only (N = 425)	P
Total no. nodes removed						
Median	17	2	<0.001	17	2	<0.001
IQR*	13, 22	1, 4		13, 22	1, 3	
Positive nodes, no.(%)						
0	4 (1.2)	29 (7.0)	<0.001	3 (0.88)	28 (6.9)	<0.001
1	199 (58.0)	295 (71.1)		198 (58.1)	290 (71.8)	
2	68 (19.8)	76 (18.3)		68 (19.9)	74 (18.3)	
>3	72 (21.0)	15 (3.6)		72 (21.1)	12 (3.0)	
Unknown	77	21		47	21	
Size of SN metastasis, no. (%)						
Micro	137 (37.5)	164 (44.8)	0.05	120 (35.4)	160 (44.6)	0.02
Macro	228 (62.5)	202 (55.2)		219 (64.6)	199 (55.4)	
Unknown	55	70		49	66	

*IQR is the interquartile range, which is the 25th percentile, 75th percentile.
ALND indicates axillary lymph node dissection; SLND, sentinel lymph node dissection; SN, sentinel node.

Figura 4. Número y extensión de la enfermedad en los ganglios linfáticos del brazo de tratamiento para la muestra por intención de tratar y para la muestra final.

ACOSOG Z0011, Long-term Follow-up

En apoyo a estos primeros resultados del ensayo Z0011 ACOSOG, sin diferencias significativas en la recurrencia locorregional con o sin LA cuando hay 2 ó menos GC afectos, se han presentado recientemente los resultados a mayor largo plazo (53). Siguiendo los mismos métodos que en el estudio previo, y en una media de seguimiento de 9,25 años, no ha habido diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad, sin recurrencia local ($P = 0,13$). La incidencia acumulada de recurrencia local a los 10 años fue del 0,5% en el brazo sometido a LA y del 1,5% en el brazo no sometido a LA ($P = 0,28$), mientras que la incidencia acumulada de recurrencia locorregional a los 10 años fue de 6,2% en LA y 5,3% sin LA ($P = 0,36$). Un análisis multivariante demostró que sólo la puntuación Bloom-Richardson y la edad estaban asociadas con la recaída locorregional.

Una de las limitaciones de este ensayo fue su realización con el método estándar histológico de hematoxilina-eosina, sin clasificar los GC afectos en subgrupos de micrometástasis o células tumorales aisladas según el volumen de enfermedad. Sin embargo, una vez conocido el método de análisis molecular, se reevaluó el estudio observando que el 41% de las pacientes presentaban micrometástasis o células tumorales aisladas, asumiendo por tanto mayor beneficio sobre este grupo.

Como conclusión de ambos resultados, a pesar de la posibilidad de enfermedad axilar residual con 2 o menos GC afectos, se puede afirmar la opción de ofrecer un excelente control regional en pacientes seleccionadas con cáncer de mama metastásico precoz, tratados con terapia conservadora de mama y terapia sistémica adyuvante. No obstante, y aunque las recurrencias axilares son evidentes dentro de los 2 ó 3 años siguientes a la cirugía, los resultados a largo plazo y el impacto de la omisión de la LA siguen por verse.

Otros estudios, como el de Viviana Galimberti, son más cautos al respecto. En este estudio Galimberti incluye 377 pacientes con GC afecto por micrometástasis o células tumorales aisladas en las que no se completó la LA. Con una mediana de seguimiento de 5 años, 8 pacientes (2,4%) tuvieron recaída axilar. En el análisis multivariante fueron significativos para recaída axilar el tamaño del tumor y el grado. La autora pone de manifiesto su preocupación por el abandono de la LA en todos los casos con micrometástasis ya que, aunque la enfermedad mínima axilar puede ser un factor de riesgo bajo de recaída ganglionar, deben tenerse en cuenta otras variables para seleccionar mejor a las pacientes en las que se puede evitar la LA (54).

EORTC-AMAROS sentinel node trial

Otro de los estudios de que debemos incluir en este apartado es el ensayo clínico AMAROS. El objetivo de este ensayo era demostrar la no inferioridad de LA respecto a RA (radioterapia axilar) en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces y GC afecto.

Después de obtener permiso del EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), se estudiaron 2000 pacientes con cáncer de mama invasivo unifocal y ganglios linfáticos clínicamente negativos. Los criterios de exclusión fueron enfermedad metastásica, tratamiento quirúrgico o radioterápico axilar previo, tratamiento de cáncer previo (exceptuando el carcinoma basocelular de piel y carcinoma de cérvix in situ), y embarazo. De las 2000 pacientes que se sometieron al estudio, 566 presentaban GC positivo, y de ellas 308 fueron sometidas a LA y 266 a RA, con una irradiación de 50 Gy en 25 fracciones de 2 Gy durante 5 días a la semana. Las pacientes fueron sometidas a mastectomía o cirugía conservadora y las sometidas a LA que presentaban 4 ó más ganglios positivos (N2 o N3) recibieron además RA. Los resultados mostraron que no había diferencia significativa, con una recidiva axilar del 4% pasados 25 años en el brazo sometido a RA. Por tanto, es posible no realizar linfadenectomía en los casos de GC positivo, si se lleva a cabo la irradiación de los tres niveles axilares y supraclavicular medial, consiguiendo los mismos resultados de control axilar con menor incidencia de linfedema (23,24, 32).

Las indicaciones de terapia sistémica adyuvante no se fijaron en el protocolo, si no que siguieron las directrices de las guías del momento, predefiniendo a pacientes de alto y bajo riesgo según edad, comorbilidad, tamaño y grado tumoral, sobreexpresión de HER-2 y número de ganglios axilares positivos, considerando de 1 a 3 ganglios positivos de bajo riesgo y más de 4 de alto riesgo. La extensión de la enfermedad ganglionar era desconocida cuando se aleatorizó a las pacientes según LA o RA. De esta manera, la fase III del ensayo muestra que en pacientes con ganglio centinela positivo, el tratamiento de la axila con RA en lugar de

LA, con "estadificación axilar incompleta", no parece influir significativamente en la prescripción de la terapia sistémica adyuvante. Estos resultados respaldan la hipótesis de que la administración de quimioterapia adyuvante se basa principalmente en las características del tumor (grado, multifocalidad) y del paciente (edad) así como el estadio del GC (micro-macrometástasis-CTA), y que el conocimiento de la extensión de la enfermedad ganglionar parece no tener impacto (55).

CONCLUSIONES DE LOS ESTUDIOS

Con todos los estudios analizados anteriormente, añadiendo el valor de la CTT, y teniendo en cuenta otros factores (tamaño y grado del tumor, invasión linfovascular, edad de la paciente, Ki-67), podemos concluir lo siguiente:

A. No constituyen indicación de LA los casos con baja carga tumoral o perfil de bajo riesgo:

Carga tumoral total igual o inferior a 15.000 copias de ARNm-CK19. En base a los estudios publicados, una carga tumoral total de 10.000-15.000 copias corresponde a una probabilidad de axila no afectada (libre de metástasis) de un 85%. Puede disminuirse la probabilidad de axila afecta estableciéndose como punto de corte un valor inferior a las 15.000 copias mediante acuerdo del comité de mama correspondiente (50,52).

Además del parámetro «carga tumoral», la conducta a seguir puede ser matizable en función de los factores de riesgo dependientes del tumor primario.

Como «perfil de bajo riesgo» deben darse la confluencia de todos los siguientes factores (20, 54, 56):

- Diagnóstico histológico de células tumorales aisladas o micrometástasis.
- Hasta un máximo de 2 GC metastásicos.
- Estatus postmenopáusico.
- Tamaño del tumor primario < 3 cm.
- Grado histológico 1 ó 2.
- RE y RP positivos.
- Her2 negativo, inmunohistoquímicamente o por hibridación «in situ».
- Ki67 \leq 14%.
- Cirugía conservadora

B. Constituye indicación de LA:

- II. Carga tumoral mayor a 10.000-15.000 copias.

III. Diagnóstico de macrometástasis (57), salvo en el contexto de pacientes con criterios de «bajo riesgo» del tumor primario, pacientes que cumplan los criterios del ensayo Z0011 (20) o en el contexto de ensayos clínicos (54).

Respecto a la RT axilar, podemos resumir lo siguiente:

- El diagnóstico de macrometástasis en el GC, sin linfadenectomía axilar, constituye indicación de irradiación axilar, niveles I-II-III y campos supraclaviculares, con dosis recomendada de 50 Gy. Por el contrario, el diagnóstico de micrometástasis en el GC no constituye indicación sistemática de irradiación sobre la axila.
- Ante la afectación de GC de la mamaria interna y no afectación de GC axilar, se recomienda irradiación de la cadena mamaria interna con 50 Gy, sin completar la LA (58,59).

En este momento y hasta que haya mayor nivel de evidencia para el abandono o no de la LA, cada caso debe ser evaluado de forma personalizada en el Comité de patología mamaria, teniendo en cuenta los factores que han mostrado su influencia en la afectación de otros ganglios además del GC. De esta manera, aunque estudios como el Z0011 hayan demostrado evidencia hasta el momento, la aparición de otros criterios, como la CTT hace que hoy en día se sigan planteando diferentes opciones terapéuticas (*Figura 4*).

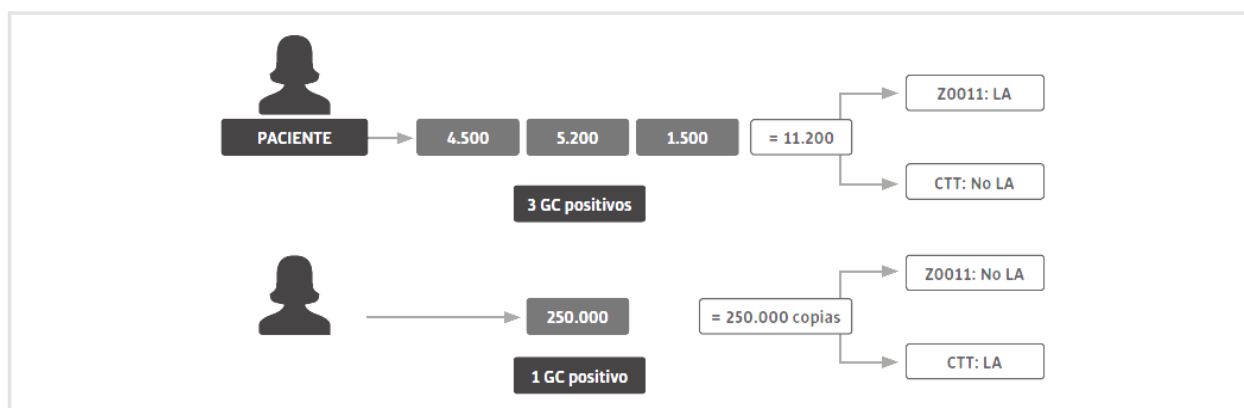


Figura 4. Criterios de LA. Z0011 vs CTT

4. TRATAMIENTO LOCORREGIONAL DEL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS PRECOCES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET

4.1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Como hemos observado en esta revisión bibliográfica, debido a los nuevos avances diagnósticos y terapéuticos y a los diferentes factores clínico-radiológicos, anatómo-patológicos y epidemiológicos de las pacientes, en la actualidad se observa una amplia variabilidad en el manejo del cáncer de mama en estadios precoces. Con este estudio pretendemos analizar los resultados a corto plazo del tratamiento de una muestra de pacientes en el Hospital Universitario Miguel Servet, con los siguientes objetivos:

- Analizar las características epidemiológicas, clínico-radiológicas, anatómo-patológicas de las pacientes.
- Observar tratamientos recibidos según las características anteriores.
- Comparar los resultados obtenidos al aplicar criterios del ensayo Z0011.

4.2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudia a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadio precoz, mediante un estudio descriptivo y analítico de diseño transversal.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes con cáncer de mama intervenidas desde Enero de 2014 hasta Diciembre de 2016.
- Estadio clínico-radiológico precoz (I-II).
- Carcinoma ductal y lobulillar infiltrante T1-T2-T3.
- Axila clínica y radiológicamente negativa.

Los criterios de exclusión fueron:

- Varones.
- Carcinoma in situ (0).
- Tratamiento neoadyuvante.
- Casos de no migración de GC, debido a no poder realizar tratamiento estándar para el estadio clínico correspondiente.
- Se excluyó en el grupo A un caso de macrometástasis, al no confirmarse en el estudio postoperatorio.

A partir del 1 de Julio de 2015, de acuerdo con la decisión del Comité de Tumores de la Unidad Multidisciplinar de Patología Mamaria, se decidió aprobar los criterios para no

realizar LA en caso de GC+, amparado en los resultados del estudio ACOSOG Z0011. Se decidió dividir los casos en periodos iguales de tiempo, antes y después de esta fecha, definiéndose el grupo A previa a la aplicación de estos criterios, como pacientes intervenidos entre Enero de 2014 y Junio de 2015. El grupo B quedó compuesto por las pacientes sometidas a cirugía entre Julio de 2015 y Diciembre de 2016. Estas pacientes debían cumplir los siguientes criterios para no realización de LA en caso de 1 ó 2 GGCC positivos: tumores T1 ó T2, cirugía conservadora de mama, radioterapia de toda la mama, con campos tangenciales en niveles I y II y no haber realizado quimioterapia neoadyuvante. Si alguno de estos criterios era negativo, se recomendaba la LA de los niveles I y II.

Recogida de datos:

Con el fin de recabar la información necesaria para este estudio los datos fueron recogidos de la base de datos de la Unidad de Patología Mamaria-Sección Ginecología, desde Enero de 2014 hasta Diciembre de 2016. Los datos “perdidos” se recogieron manualmente mediante revisión de las historias clínicas o por vía telefónica, con el consentimiento de las pacientes. El estudio de las historias clínicas se ha realizado de acuerdo con el Servicio de Documentación Clínica del Hospital Universitario Miguel Servet.

Variables a estudio:

- Características socio-demográficas: edad, paridad, menopausia, tabaco, alcohol, antecedentes familiares de cáncer de mama, cáncer heredo-familiar, antecedentes oncológicos de la paciente.
 - Características clínico-radiológicas: clínica de inicio, localización de la lesión, cuadrante, tamaño de la lesión por mamografía, multifocalidad-multicentricidad por resonancia magnética.
 - Características anatómo-patológicas: histología, estadio, pN, Scarff-Bloom, grado nuclear, invasión vascular, receptores hormonales, Her-2, Ki-67%, tamaño tumoral por AP en mm.
 - Tratamientos adyuvantes: radioterapia y subtipos, hormonoterapia, quimioterapia.
 - Tratamiento quirúrgico: tipo de cirugía, reconstrucción inmediata, estancia media hospitalaria, recidiva, mortalidad.
 - Ganglio Centinela: Total de GGCC extraídos, método diagnóstico de metástasis ganglionares, resultados AP (negativos, macro-micrometástasis, CTA), número de linfadenectomías realizadas, casos >N2 en el estadiaje postoperatorio.
- Por último, se decidió realizar un estudio analítico y descriptivo de las LA realizadas en el grupo A que cumplían criterios de baja probabilidad de afectación axilar:
- ≤ 2 GC +

- Cirugía conservadora.
- Tamaño tumoral < 3 cm
- No tratamiento neoadyuvante
- Axila clínica y radiológicamente negativa.
- Perfil luminal A y B, con receptores hormonales positivos, HER2 (-) (perfil de bajo riesgo).
- CDI y CLI.

Análisis estadístico:

En primer lugar se ha realizado una descripción de todas las variables analizadas y a continuación un análisis bivalente.

La descripción de las variables cuantitativas se valoró con la media y la desviación estándar en caso de que las variables siguieran una distribución normal y con la mediana y RIC (recorrido intercuartílico) en caso de que las variables no siguieran distribución normal. Si las variables eran cualitativas la descripción se realizó mediante porcentajes.

En el análisis bivalente, si las variables eran cuantitativas y las distribuciones normales, las comparaciones se realizaron mediante el estadístico t-Student y si las distribuciones no cumplían el criterio de normalidad se utilizó el estadístico U-Mann Whitney. En caso de variables cualitativas se realizó un análisis de tablas de contingencia mediante el test chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Fisher en el caso de casillas poco ocupadas.

En todos los casos el nivel de significación exigido fue $p < 0,05$.

Para el análisis estadístico se utilizó el IBM SPSS Statistic® 15.0 for MacOX®.

El estudio fue realizado con las pautas de la declaración de Helsinki de 1964.

4.3. RESULTADOS

Desde Enero de 2014 a Diciembre de 2016 se diagnosticaron un total de 328 pacientes que cumplían criterios de inclusión, 142 en el grupo A y 186 en el grupo B.

El perfil de las pacientes se corresponde con el de una edad media de $62'40 \pm 12'97$ en el grupo A y $62'54 \pm 13'15$ en el grupo B. En la tabla 1 quedan recogidos los datos correspondientes a las características socio-demográficas, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. Entre los resultados destacan un mayor porcentaje de mujeres multíparas respecto a nulíparas (83'1% multíparas grupo A y 81'6% en grupo B), y postmenopáusicas respecto a no menopáusicas (78'2% menopáusicas grupo A y 77'8% en grupo B). En cuanto a los hábitos tóxicos, predominan las no fumadoras en ambos grupos (85'2% grupo A y 87'0% grupo B), así como las no consumidoras de alcohol (hasta un 100% en el grupo A y 99'5% grupo B). En los antecedentes familiares de cáncer de mama, 28'9% referían antecedentes familiares en el grupo A (n=41) y 30'8% en el grupo B (n=57),

mientras que en lo que en lo que respecta al cáncer heredo-familiar, sólo hacían referencia el 1´4% en el grupo A (n=2) y 3´2% en el grupo B (n=6). De estas pacientes, la mayoría no presentaban antecedentes personales oncológicos, aunque 8´5% en el grupo A (n=12) y 9´7% en el grupo B (n=18) tuvieron cáncer de mama. El resto de prevalencias de cánceres ginecológicos y no ginecológicos se pueden apreciar en la tabla 1.

CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS		Grupo A	Grupo B	p
Edad		62´40 ± 12´97	62´54 ± 13´15	0´873
Paridad	Nulípara	24 (16´9%)	34 (18´4%)	0´729
	Múltipara	118 (83´1%)	151 (81´6%)	
Menopausia	No	31 (21´8%)	41 (22´2%)	0´943
	Sí	111(78´2%)	144 (77´8%)	
Tabaco	No	121 (85´2%)	161 (87´0%)	0´637
	Sí	21 (14´8%)	24 (13´0%)	
Alcohol	No	142 (100%)	184 (99´5%)	0´380
	Sí	0 (0´0%)	1 (0´5%)	
Antecedentes Familiares cáncer mama	No	101 (71´1%)	128 (69´2%)	0´705
	Sí	41 (28´9%)	57 (30´8%)	
Cáncer heredo-familiar	No	140 (98´6%)	179 (96´8%)	0´287
	Sí	2 (1´4%)	6 (3´2%)	
Antecedentes Personales Oncológicos	No	123 (86´6%)	156 (84´3%)	0´239
	Ca. Mama	12 (8´5%)	18 (9´7%)	
	Ca. Ovario	0 (0´0%)	2 (1´1%)	
	Ca. Cérvix	2 (1´4%)	0 (0´0%)	
	Ca. Endometrio	0 (0´0%)	4 (2´2%)	
	Ca. colon	3 (2´1%)	2 (1´1%)	
	Otros cánceres no ginecológicos	2 (1´4%)	3 (1´6%)	

Tabla 1. Características socio-demográficas

En la tabla 2 se muestran las características anatómo-patológicas. Destaca en ambos grupos un mayor porcentaje de carcinoma ductal infiltrante respecto carcinoma lobulillar infiltrante y otros tipos histológicos (87´3% de CDI en el grupo A, n=124, y 83´2% en el grupo B, n=154). En cuanto al estadio, cumpliendo con los criterios de inclusión del estudio previamente citados, nos encontramos ante estadios iniciales con la excepción de 2 casos en el grupo B, uno de ellos estadio IIIC y otro IV. En ambos grupos, el mayoritario lo representan las pacientes en estadio IA, 49´7% en el primer grupo (n=70) y 56´8% en el segundo grupo (n=105). El resto de porcentajes se pueden apreciar en la tabla 2. Cumpliendo de nuevo con los criterios de inclusión, vemos cómo hay mayor porcentaje de pacientes con RHE y RHP positivos respecto a negativos (tan sólo 11 pacientes en grupo A con RHE (-) y 17 en el grupo B, mientras que 25 RHP (-) en el grupo A y 37 en el B). Tan sólo 7´7% de las pacientes en el grupo A eran Her-2 positivo, 5´9% en el grupo B. También destaca la ausencia de invasión

vascular en ambos grupos, presentándola un 22% de las pacientes en el grupo A y 15'1% en el grupo B. La media del tamaño de los tumores en ambos grupos fue de 15 mm, con una media de expresión de Ki67 de 20% también en ambos.

CARACTERÍSTICAS ANATOMO-PATOLOGICAS		GRUPO A	GRUPO B	p
Histología al diagnóstico	CDI	124 (87'3%)	154 (83'2%)	0'562
	CLI	9 (6'3%)	17 (9'2%)	
	Otros	9 (6'·%)	14 (7'6%)	
Estadio	0	1 (0'7%)	2 (1'1%)	0'543
	IA	70(49'7%)	105 (56'8%)	
	IB	15 (10'6%)	15 (8'1%)	
	IIA	36 (25'4%	45 (24'3%)	
	IIB	15 (10'6%)	13 (7'0%)	
	IIIA	3 (2'1%)	3 (1'6%)	
	IIIB	2 (1'4%)	0 (0'0%)	
	IIIC	0 (0'0%)	1 (0'5%)	
pN	IV	0 (0'0%)	1 (0'5%)	0'372
	N0	90 (63'4%)	132 (131'0%)	
	N1mic	22 (15'5%)	27 (14'6%)	
	N1a	24 (16'9%)	22 (11'9%)	
	N2a	6 (4'2%)	3 (1'6%)	
SB	N3a	0 (0'0%)	1 (0'5%)	0'776
	3	4 (2'8%)	3 (1'6%)	
	4	7 (4'9%)	9 (4'9%)	
	5	31 (21'8%)	41 (22'2%)	
	6	64 (45'1%)	87 (47%)	
	7	24 (16'9%)	37 (20'0%)	
	8	9 (6'3%)	6 (3'2%)	
Grado Nuclear	9	3 (2'1%)	2 (1'1%)	0'173
	G1	33 (23'2%)	51 (27'6%)	
	G2	96 (67'6%)	126 (68'1%)	
Invasión vascular	G3	13 (9'2%)	8 (4'3%)	0'111
	Sí	31 (22'0%)	28 (15'1%)	
RHE	No	110 (78'0%)	157 (84'9%)	0'210
	Negativos	11 (7'7%)	16 (8'6%)	
	+	7 (4'9%)	2 (1'1%)	
	++	9 (6'3%)	11 (5'9%)	
RHP	+++	115 (81'0%)	156 (84'3%)	0'847
	Negativos	25 (17'6%)	37 (20'0%)	
	+	13 (9'2%)	18 (9'7%)	
	++	42 (29'6%)	47 (25'4%)	
Her2	+++	62 (43'7%)	83 (44'9%)	0'519
	Negativo	131 (92'3%)	174 (94'1%)	
Ki 67%	Positivo	11 (7'7%)	11 (5'9%)	0'910
		20 (25)	20 (25'5)	
Tamaño tumor por AP		15 (11)	15 (10)	0'955

Tabla 2. Características anatómo-patológicas

En el estudio comparativo de las características clínico-radiológicas, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas, representándose en la tabla 3. La mayoría de las pacientes debutaron la enfermedad con un hallazgo mamográfico (40'1% grupo A, 41'1% grupo B), sin diferencias importantes en cuanto a la localización, aunque destacando 3 casos de bilateralidad en el primer grupo, y otros 3 en el segundo. Además, la mayoría de las lesiones se presentaron en el cuadrante supero externo. En cuanto al tamaño de las lesiones medidas por mamografía, la mayoría se encuentran en el grupo que comprende las medidas de 0'5 a 3 cm, con excepción de 3 pacientes en cada grupo que presentaron microcalcificaciones, otras 7 con una tamaño mayor de 3 cm en el grupo A y 14 con estas mismas medidas en el grupo B. Destaca un porcentaje de multifocalidad del 12'7% en el grupo A (n=18) y 13% en el grupo B (n=24), mientras que sólo 3'5% en A (n=5) y 4'9% en B (n=9) eran tumores multicéntricos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-RADIOLÓGICAS		GRUPO A	GRUPO B	p
Clínica de inicio	Hallazgo mamográfico	57 (40'1%)	76 (41'1%)	0'919
	Nódulo palpable T1	49 (34'5%)	62(33'5%)	
	Nódulo palpable T2	31 (21'8%)	38 (20'5%)	
	Secreción areolar	1 (0'7%)	4 (2'2%)	
	Otros	3 (2'1%)	3(1'6%)	
	Localmente avanzado	1 (0'7%)	2 (1'1%)	
Localización de la lesión	Derecha	67 (47'2%)	87 (47'1%)	0'945
	Izquierda	72 (50'7%)	95 (51'1%)	
	Bilateral	3 (2'1%)	3 (1'6%)	
Cuadrante	CSE	53 (37'3%)	71 (38'4%)	0'278
	CSI	12 (8'5%)	27 (14'6%)	
	CIE	11 (7'7%)	16 (8'6%)	
	Unión CS	6 (4'2%)	18 (9'7%)	
	Unión CI	24 (16'9%)	10 (5'4%)	
	Retroareolar	11 (7'7%)	13 (7'0%)	
	Unión CE	12 (8'5%)	17 (9'2%)	
Tamaño lesión mamográfica	Microcalcificaciones	3 (2'1%)	3 (1'6%)	0'558
	0'5-1cm	35 (24'6%)	43 (23'2%)	
	1-2 cm	65 (45'8%)	95 (51'3%)	
	2-3 cm	32 (22'5%)	30 (16'2%)	
	>3 cm	7 (4'9%)	14 (7'6%)	
Resonancia Magnética	No realizada	57 (40'1%)	75 (40'5%)	0'935
	Multifocal	18 (12'7%)	24 (13'0%)	
	Multicéntrico	5 (3'5%)	9 (4'9%)	
	No multifocal/ multicéntrico	62 (43'7%)	77 (41'6%)	

Tabla 3. Características clínico-radiológicas

Cuando analizamos los tratamientos adyuvantes en ambos grupos, reflejados en la tabla 4, sí que encontramos diferencias estadísticamente significativas. Esta diferencia es máxima ($p<0'001$) en lo que respecta a la RT. La RT que cuenta con mayor porcentaje en el

grupo A es la RT glandular (83'8% en el grupo A, n=119, respecto a 38'0% en el grupo B, n=70), mientras que en el grupo B el mayor porcentaje es para la RIO, con un 40'2%, n=74, además de 4 pacientes en este mismo grupo que recibieron RIO+RT glandular (2'2%). No hay diferencias respecto a la hormonoterapia (se beneficiaron de este tratamiento 90'1% en el primer grupo y 89'1% en el segundo) pero sí en la quimioterapia ($p=0'009$). En ambos grupos es mayor el porcentaje de las pacientes que no recibieron QT respecto a las que sí que recibieron, siendo este porcentaje mayor en el grupo B (no recibieron QT 62'7% en el grupo A, n=89, y 76'1% en el grupo B, n=137).

TRATAMIENTOS ADYUVANTES		GRUPO A	GRUPO B	<i>p</i>
RT	No	12 (8'5%)	27 (14'7%)	<0'001
	Glandular	119 (83'8%)	70 (38'0%)	
	Pared costal	1 (0'7%)	1 (0'5%)	
	Axilar	2 (1'4%)	1 (0'5%)	
	Glandular + axilar	4 (2'8%)	6 (3'3%)	
	Todos los territorios	0 (0'0%)	1 (0'5%)	
	RIO	4 (2'8%)	74 (40'2%)	
	RIO + glandular	0 (0'0%)	4 (2'2%)	
Hormonoterapia	No	14 (9'9%)	20 (10'9%)	0'755
	Sí	128 (90'1%)	163 (89'1%)	
QT	No	89 (62'7%)	137 (76'1%)	0'009
	Sí	53 (37'3%)	43 (23'9%)	

Tabla 4. Tratamientos adyuvantes

Respecto al tratamiento quirúrgico, reflejado en la tabla 5, no se encuentran diferencias significativas en el tipo de cirugía y la reconstrucción inmediata. La cirugía más realizada en los 2 grupos es la cuantrectomía (88'0% en A y 86'5% en B), y sólo se beneficiaron de una reconstrucción inmediata 13 pacientes en el primer grupo (9'2%) y 19 en el segundo (10'3%). Sí que encontramos diferencias significativas en la estancia media hospitalaria ($p=0'004$), siendo ésta algo mayor en el grupo A, 1 (1'0), que en el grupo B, 1 (0'0).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO		GRUPO A	GRUPO B	<i>P</i>
Tipo de cirugía	Cuantrectomía	125 (88'0%)	160 (86'5%)	0'571
	Mastectomía	13 (9'2%)	22 (11'9%)	
	Cirugía bilateral	4 (2'8%)	3 (1'6%)	
Reconstrucción inmediata	No	129 (90'8%)	166 (89'7%)	0'737
	Sí	13 (9'2%)	19 (10'3%)	
Estancia media hospitalaria		1 (1'0)	1 (0'0)	0'004

Tabla 5. Tratamiento quirúrgico

Hasta Diciembre de 2016 sólo se han registrado 3 recidivas homolaterales, 1 en el grupo A y 2 en el grupo B, y 2 fallecimientos debidos a otras causas en el primer grupo (tabla 6).

RECIDIVA Y MORTALIDAD		GRUPO A	GRUPO B	P
Recidiva	No	140 (99'3%)	181 (98'9%)	0'721
	Sí, homolateral	1 (0'7%)	2 (1'1%)	
Mortalidad	No	140 (98'6%)	185 (100'0%)	0'105
	Sí, por otras causas	2 (1'4%)	0 (0'0%)	

Tabla 6. Recidiva y mortalidad

Analizando ahora los datos relativos al GC en ambos periodos de tiempo, plasmados en la tabla 7, observamos que no hay diferencias significativas en el total de GC extraídos, con una mediana y RIC de 1 en ambos. Tampoco hay diferencias en el método diagnóstico de las metástasis ganglionares, observándose un mayor uso de la técnica molecular OSNA (sólo 17 pacientes fueron diagnosticadas usando el método convencional), ni en los resultados obtenidos mediante el método OSNA. Encontramos la mayor diferencia estadística posible ($p < 0'001$) en la realización de linfadenectomías en ambos periodos, coincidiendo con la aplicación de los criterios de Giuliano. Mientras que en el primer grupo un 20'4% de pacientes fueron sometidas a LA ($n=29$) y 79'6% no ($n=113$), en el grupo B el porcentaje de no sometidas a LA asciende a 94'1% ($n=174$), con sólo 5'9% de pacientes tratadas con LA ($n=11$). De estas pacientes, en el grupo A sólo 8 (5'6%) presentaban $>N2$, mientras que en el grupo B sólo 5 (2'7%) eran $>N2$.

GANGLIO CENTINELA		GRUPO A	GRUPO B	P
Total de GC extraídos		1 (1)	1 (1)	0'224
Método Dx de metástasis ganglionares	Convencional	11 (7'7%)	6 (3'2%)	0'077
	OSNA	131 (92'3%)	179 (96'8%)	
Resultado AP GC	Negativo	86 (60'6%)	127 (68'6%)	0'176
	CTA	3 (2'1%)	6 (3'2%)	
	Micrometástasis	23 (16'2%)	29 (15'7%)	
	Macrometástasis	30 (21'1%)	23 (12'4%)	
Linfadenectomía	No	113 (79'6%)	174 (94'1%)	<0'001
	Sí	29 (20'4%)	11 (5'9%)	
>N2 (estadíaje postoperatorio)	No	134 (94'4%)	180 (97'3%)	0'179
	Sí	8 (5'6%)	5 (2'7%)	

Tabla 7. Ganglio centinela

Haciendo un estudio más exhaustivo de las LA en ambos grupos y de los resultados postoperatorios, plasmados en la tabla 8, se observa que no hay diferencias estadísticamente significativas. En el grupo A 34'5% de las pacientes (n=10) presentaron en el resultado postoperatorio otros ganglios positivos a parte del GC, mientras que en el grupo B el porcentaje aumentó al 54'5% (n=6). De estas pacientes, 7 en el grupo A (24'1%) y 4 en el grupo B (36'4%) tenían más de 3 ganglios positivos.

RESULTADOS POSTOPERATORIOS LINFADENECTOMÍAS GRUPO A y B		GRUPO A	GRUPO B	P
>3 ganglios (+)	No	22 (75'9%)	7 (63'6%)	0'439
	Sí	7 (24'1%)	4 (36'4%)	
Otros ganglios (+)	No	19 (65'5%)	6 (54'5%)	0'522
	Sí	10 (34'5%)	5 (45'5%)	
TOTAL LA		29	11	

Tabla 8. Resultados postoperatorios de linfadenectomías axilares en los grupos A y B.

En la última tabla (tabla 9), se muestran los resultados del estudio que comprende las LA realizadas en el grupo A a pacientes que cumplían criterios de bajo riesgo. Se realizaron un total de 21 LA a pacientes que cumplían estos criterios. De ellas, un 66'7% (n=14) no presentaron otros ganglios positivos postoperatoriamente, frente al 33'3% que sí los presentaron (n=7). En un 23,8% (n=5) aparecieron más de 3 ganglios positivos tras la LA, mientras que en el 76,2% (n=16) no se encontraron más de 3 ganglios.

LINFADENECTOMÍAS EN GRUPO A DE BAJO RIESGO		Frecuencia-porcentaje
Otros gg +	No	14 (66'7%)
	Si	7 (33'3%)
>3 gg +	No	16 (76,2%)
	Sí	5 (23'8%)
Total		21

Tabla 9. Linfadenectomías axilares realizadas en el grupo A a pacientes con criterios de bajo riesgo

4.3. DISCUSIÓN

En primer lugar, apreciamos que clínicamente los grupos A y B son homogéneos, por lo que podemos afirmar que nuestras conclusiones son extrapolables a nuestra práctica habitual. Observando los resultados obtenidos mediante este estudio analítico y descriptivo, hacemos una comparativa de ambos periodos y observamos cómo la inclusión de los nuevos métodos terapéuticos en la Unidad de Mama del Hospital Miguel Servet, según los estudios recientes, han mejorado algunos aspectos en nuestras pacientes. Además, podemos observar los resultados que se habrían obtenido en la etapa previa a la inclusión de los mismos si hubiéramos aplicado los criterios utilizados en la segunda etapa, como el número de LA que hubiéramos ahorrado en las pacientes.

Comentario sobre la tabla resumen de resultados de LA:

Tras la introducción de los criterios de baja probabilidad de afectación axilar por parte del Comité disciplinar de Patología Mamaria del H.U. Miguel Servet el 1 de Julio de 2015, el número total de LA se ha visto reducido del 20,4% al 5,9% ($p < 0,001$). Tras el estudio anatómo-patológico de los ganglios obtenidos mediante linfadenectomía axilar quirúrgica, se observa que en el grupo A el 65'5% de las pacientes ($n=19$) no presentaban afectación de otros ganglios axilares. Por otro lado, realizando las LA en el grupo B el 54,5% ($n=6$) no presentaban tampoco afectación de otros ganglios axilares. La tasa de detección de otros ganglios axilares positivos, a pesar de no demostrar significación estadística, ascendió de 34'5% al 45'5% cuando sólo realizábamos LA a los pacientes de alto riesgo de afectación axilar. De estos resultados se deriva que aplicando dichos criterios se podría ahorrar las LA a las pacientes con el resto de ganglios axilares negativos sin gran perjuicio en la tasa de detección.

A partir del 1 de Julio de 2015, el número de LA sin afectación de otros ganglios se ve disminuido de 19 a 6 en grupos clínicamente comparables.

Sería razonable pensar qué ocurriría con aquellas pacientes que, al no ser sometidas a LA, se verían infradiagnosticadas en el caso de presentar más ganglios afectos. Por ello, se decidió la realización de un estudio para ver qué pacientes presentaban más de 3 ganglios afectos en la LA y, por tanto, detectar aquellas pacientes que no se verían beneficiadas de otros tratamientos locorregionales (como la radioterapia axilar) que en la práctica clínica habitual son subsidiarias de recibir. De las 29 LA realizadas en el grupo A, sólo 7 casos (24'1%) presentaron afectación de más de 3 ganglios axilares, por tanto 22 pacientes (75'9%) fueron sometidas a LA sin aportar cambios en su tratamiento locorregional.

En las pacientes pertenecientes al periodo de tiempo que comienza el 1 de Julio de 2015 (grupo B), se observa un aumento de la tasa de detección (36´4% versus 24´1%) y una disminución del número de LA en pacientes que no presentaban afectación de más de 3 ganglios (63´6% versus 75´9%), a pesar de que estos resultados no demuestran significación estadística.

Se observa, a partir del 1 de Enero de 2015, una disminución de las LA que presentan menos de 3 ganglios afectos (y por tanto, sin cambios en su estadiaje axilar) de 22 a 7.

¿Qué habría ocurrido si tiene hubiésemos aplicado criterios de Giuliano en el grupo A?

21 de las 29 LA realizadas por GC+ entre Julio de 2015 y Diciembre de 2016 cumplen criterios de Giuliano, por lo tanto no se hubieran realizado en caso de aplicarlos. 14 de las 21 LA no presentaban ningún otro ganglio axilar afecto, por lo que se deduce que un 66´7% de esas pacientes sin otra carga tumoral axilar hubieran evitado esa LA con los efectos secundarios que ello conlleva. Si como anteriormente estudiamos las pacientes que tras la LA presentan más de 3 ganglios afectos (y por tanto, son subsidiarias de otros tratamientos locorregionales, como la radioterapia axilar) ese porcentaje de pacientes asciende hasta el 76´2%. Es decir, que 16 de las 21 LA realizadas en el grupo A que cumplen criterios de Giuliano no aportan mayor información o cambio en su estadiaje y, por tanto, recibirían el mismo tratamiento adyuvante.

Sólo el 23´8% de las pacientes (5 de 21) presentan más de 3 ganglios afectos y por lo tanto serían subsidiarias de añadir radioterapia axilar a su tratamiento locorregional. En todos los casos, al haber sido diagnosticado de afectación axilar positiva, van a recibir un tratamiento sistémico adecuado y además, como todas ellas van a recibir tratamiento radioterápico glandular con campos tangenciales, con radiación incidental en la axila y según se deriva del estudio ACOSOG Z0011 (Giuliano), ese supuesto infradiagnóstico axilar no repercutiría en la supervivencia global y libre de enfermedad de estas pacientes.

A pesar de unos resultados intraoperatorios de GC similares en ambos grupos, el número de LA se ha visto significativamente reducido (5´9% versus 20´4%; $p < 0\cdot001$). El número de pacientes diagnosticadas como N2 no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas.

Comentario del tratamiento quirúrgico y tratamientos adyuvantes:

En cuanto al tipo de tratamiento quirúrgico, la introducción de estos criterios no ha producido cambios en el tipo de cirugía pero sí que ha producido una disminución significativa del tiempo de ingreso. Los cambios en el tratamiento radioterápico se ven explicados por la introducción en los mismos periodos de tiempo de la RIO como método de Radioterapia

parcial acelerada de mama. La disminución de tratamientos quimioterápicos puede ser explicada por la introducción en la cartera de servicios de plataformas génicas para la decisión sobre la necesidad de tratamiento quimioterápico adyuvante en el periodo coincidente al grupo B.

Limitaciones y posibles sesgos

La base de datos utilizada para nuestro estudio estaba constituida de inicio por más pacientes a parte de aquellas que cumplían criterios de inclusión del ensayo ACOSOG Z0011. Para delimitar la muestra hubo que excluir pacientes con determinadas características y completar la recogida de datos de forma manual, lo que pudo hacer que se perdieran casos relevantes para nuestro estudio, o por el contrario, que se tuvieran en cuenta otros por error. Un ejemplo de ello es la exclusión de un importante número de pacientes que presentaban lesiones preinvasivas, incluyendo los carcinomas *in situ*. Esto fue debido a que al suponer un espectro histopatológico muy amplio, todavía es precisa la unificación de criterios y sistemas de clasificación que contribuyan a establecer de forma más precisa su pronóstico y la conducta terapéutica a seguir.

Por otro lado, y teniendo en cuenta la revisión bibliográfica realizada previamente, aunque la enfermedad mínima axilar puede ser un factor de riesgo bajo de recaída ganglionar, cada vez más estudios valoran otras variables para seleccionar mejor a las pacientes en las que se puede evitar la LA. Por ello, aunque en este hospital se han aplicado los criterios definidos por Giuliano en su ensayo, en un futuro podrían obtenerse mejores resultados si se tuviera en cuenta la aplicación de otros criterios, como el valor de la CTT.

Otro punto a tratar, es que en este estudio no se valoraron determinados factores que muestren los resultados expresados por las pacientes en términos de mejora de calidad de vida, como la disminución de los síntomas atribuibles a LA (impotencia funcional, alteraciones en la sensibilidad...). De la misma forma que tampoco se encuentran recogidos los datos correspondientes a las reacciones adversas o percepción subjetiva de la mejoría en las condiciones de los nuevos esquemas radioterápicos. Es un punto importante, si tenemos en cuenta el verdadero objetivo que se persigue con estos avances.

Por último, como era esperable y se ha observado en los resultados, estos cambios no han demostrado tener repercusión en términos de recidiva ni mortalidad. Sin embargo, no debemos olvidar que se trata de un estudio con seguimiento a corto plazo. La realización de este mismo estudio con una prolongada extensión en el tiempo y en un lugar con amplias poblaciones de referencia nos permitiría obtener conclusiones más válidas al respecto.

5. CONCLUSIONES

- 1) El tratamiento locorregional del cáncer de mama en estadios precoces combina el tratamiento quirúrgico y radioterápico, obteniendo tasas de supervivencia por encima del 90%.
- 2) El tipo de tratamiento quirúrgico depende de la estadificación de la enfermedad y tiene intencionalidad radical, buscando mínima mutilación y buen resultado estético, con control de la enfermedad local.
- 3) La radioterapia constituye un pilar esencial, especialmente como adyuvante. Los nuevos esquemas radioterápicos de hipofraccionamiento y la irradiación parcial acelerada han demostrado equivalencia con los esquemas anteriores en el control local, supervivencia y resultados estéticos. La irradiación parcial acelerada se plantea en pacientes de bajo riesgo, que cumplen criterios ASTRO o GEC ESTRO.
- 4) El tratamiento quirúrgico conservador está orientado también a la conservación del tejido ganglionar axilar. Esto ha hecho que se sustituya la LA como método de estadificación ganglionar por la BSGC. No obstante, los estudios recientes y la incorporación de técnicas diagnósticas moleculares (OSNA) buscan disminuir la extirpación quirúrgica de los ganglios axilares afectos, sustituyéndolos por métodos menos mutiladores, como la radioterapia axilar.
- 5) El método OSNA se considera en la actualidad el procedimiento de elección para el estudio patológico del GC, debido a su alta sensibilidad y especificidad, ausencia de linfadenectomias diferidas y estandarización diagnóstica.
- 6) Teniendo en cuenta el criterio de CTT, no constituyen indicación de LA aquellos casos con CTT igual o inferior a 15.000 copias y con perfil de bajo riesgo.
- 7) El estudio ACOSOG Z0011 demuestra que no hay diferencias en la recurrencia locorregional con o sin LA en pacientes con 2 ó menos GC afectos, tumores T1-2, tratadas con cirugía conservadora y radioterapia con campos tangenciales.
- 8) En el estudio del tratamiento locorregional del cáncer de mama en estadios precoces en el Hospital Universitario Miguel Servet, desde Enero de 2014 a Diciembre de 2016,

el número de LA se ha visto reducido significativamente a partir de la inclusión de los criterios del estudio ACOSOG Z0011 (5´9% de LA versus 20´4%).

- 9) Los cambios introducidos no han demostrado tener repercusión en recidiva y mortalidad, pero sí en el tiempo de ingreso, que se ha visto disminuido. A pesar de no encontrar otras diferencias significativas, se ha observado un aumento en la tasa de detección y una disminución del número de LA en pacientes que no presentaban más de 3 ganglios afectos, sin cambios en su estadiaje axilar para beneficio de otros tratamientos locorregionales (radioterapia axilar).
- 10) En el estudio se observan cambios que producen la incorporación de la RIO como método de Radioterapia parcial acelerada de mama, así como la introducción de plataformas génicas para la decisión de tratamiento quimioterápico adyuvante.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Halsted WS. *The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from june 1889 to january1894.* Ann Surg 1894; 20(5):497-555.
2. Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, et al. *Primary chemotherapy in surgically resectable breast cancer.* Cancer J. Clin 1995; 45(4):227-43.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). *Breast Cancer. Version I.2015.*
4. Ahmed M, Douek M. *Radioactive seed localisation (RSL) in the treatment of non-palpable breast cancers: systematic review and meta-analysis.* Breast 2013; 22(4):383-8.
5. Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. *Radioguided Surgery of Occult Breast Lesions.* Eur J Cancer 1998;34(1):204-5.
6. Luini A, Zurrida S, Paganelli G, et al. *Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions.* Br J Surg 1999; 86(4):522-5.
7. Gennari R, Galimberti V, De Cicco D, et al. *Use of technetium-99mlabeled colloid albumin for preoperative and intraoperative localization of non palpable breast lesions.* J Am Coll Surg 2000;190 6):692-8.
8. Paganelli G, Luini A, Veronesi U. *Radioguided Occult lesion Localization (ROLL) in breast cancer: maximizing efficacy, minimizing mutilation.* Ann Oncol 2002; 13(12):1839-40.
9. Lovrics PJ, Cornacchi SD, Vora R, et al. *Systematic review of radioguided surgery for non-palpable breast cancer.* Eur J Surg Oncol 2011; 37(5):388-97.
10. Vernet-Tomas MM, Ortega M, Vidal S, et al. *Factors affecting surgical margins in non palpable breast tumors excised with the radioguided occultlesion localization approach.* J Obstet Gynaecol Res 2011; 37 (5):422-7.
11. Kim J, Chung D, Spillane A. *Combined radioguided occult lesion and sentinel node localization for breast cancer.* Anz J Surg 2004;74 (7):550-3.
12. Mariscal Martinez A, Sola M, de Tudela AP, et al. *Radioguided localization of non palpable breast cancer lesions: randomized comparison with wire localization in patients undergoing conservative surgery and sentinel node biopsy.* AJR Am J Roentgenol 2009; 193 (4):1001-9.
13. Carlson GW. *Technical advances in skin sparing mastectomy.* Int J Surg Oncol 2011. Review article. PMID 2231250.

14. De Alcantara Filho P, Capko D, Barry JM, et al. Nipple-sparing mastectomy for Breast cancer and risk-reducing surgery: the memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol* 2011;18 (11):3117-22
15. Audretsch W, Rezai M, Kolotas C, et al. Tumor-specific immediate reconstruction in breast cancer patients. *Perspect Plast Surg* 1998;11:71-106.
16. Clough KB, Cuminet J, Fitoussi A, et al. Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. *Ann Plast Surg* 1998;41 (5):471-81.
17. Acea Nebril B. Cirugía oncológica conservadora en el cáncer de mama. Indicaciones y límites en su aplicación quirúrgica. *Cir Esp* 2005; 78 (1):12-8.
18. Mock U, Mayer R, Potter R et al. The med AUSTRON/OGRO patterns of care study on radiotherapy indications in Austria. *Radiother Oncol* 2004; 7 (Suppl 2): S29-34.
19. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366:2087-106.
20. Giuliano A.E, Hunt K.K, Ballman K V, Beitsch PD, Whitworth P.W, Blumencranz P.W, et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2011; 305 (6):569-575.
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15- year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9804):1707-1716.
22. Whelan TJ, Olivotto I, Ackerman I, et al: NCIC-CTG MA.20. An Intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol* 29(suppl): Abstract LBA1003, 2011.
23. Poortmans P, Struikmans H, Collette S et al. Lymph node RT improves survival in breast cancer: 10 years results of the EORTC ROG and BCG phase III trial 22922/10925. *Radiother Oncol* April 2014, 111 (supp 1): 215-16.
24. Poortmans PSH, Kirkove C, Budach V, et al: Irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph nodes in stage I to III breast cancer: 10 years results of the EORTC radiation oncology and breast cancer groups phase III trial 22922/10925. *Eur J Cancer* 47 (suppl 2), 2013.
25. Algara M, Arenas M, De las Penas D, et al. Breast Cancer Radiation Oncology Spanish Group (GEORM). Radiation techniques used in patients with breast cancer: results of a survey in Spain. *Rep Pract Oncol Radiother* 2012; 17(3):122-8.

26. Munshi A, Budrukkar A. Hypofractionated radiation therapy in breast cancer: a revolutionary breakthrough or a long way to go?. *J Clin Oncol* 2007;25(4):458-9.
27. Whelan T, Mackenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(15):1143-50.
28. The Start Trialists Group. The UK Standardisation of breast Radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early.
29. Guinot JL, Baixauli-Perez C, Soler P et al. High-Dose-Rate brachytherapy boost effect on local tumor control in young women with breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Nov 5. pii: S0360-3016(14)04130-3. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.09.024.
30. Cante D, Franco P, Sciacero P et al. Five-year results of a prospective case series of accelerated hypofractionated whole breast radiation with concomitant boost to the surgical bed after conserving surgery for early breast cancer. *Med Oncol*. 2013 Jun;30(2):518.
31. Donker M, Van Tienhoven G, Straber ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981- 22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 noninferiority trial. *Lancet Oncol* 2014 Nov;15(12):1303-10.
32. Thorsen LB, Thomsen MS, Berg M et al. CT-planned internal mammary node radiotherapy in the DBCG-IMN study: benefit versus potentially harmful effects. *Acta Oncol* 2014 Aug; 53(8):1027-34.
33. Guinot L, Arribas L, Guedea F et al. Irradiación parcial de la mama con braquiterapia: un nuevo enfoque terapéutico. *Rev Senologia Patol Mam* 2006;19 (3):82-7.
34. Limbergen EV, Weltens C. New trends in radiotherapy for breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2006;18 (6):555-62.
35. Intra M, Leonardi C, Luini A et al. U. Full dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast surgery: broadening the indications. *Arch Surg* 2005;140 (10):936-9.
36. Hershman DL, Wang X, McBride R et al. Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ;65 (5):1353-60.
37. Vujovic O, Cherian A, Yu E et al. The effect of timing of radiotherapy alter breast-conserving surgery in patients with positive or close resection margins, young age, and node –negative disease, with long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66 (3):687-90.

38. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74: 987-1001.
39. Polgar C, Van Limbergen E, Potter R. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (apbi) after breast-conserving surgery: recommendations of the groupe europeen de curietherapie-european society for therapeutic radiology and oncology (GEC-ESTRO) Breast Cancer Working Group based on clinical evidence. *Radiother Oncol* 2010; 94 (3):264-73.
40. Rodriguez N, Sanz X, Dengra J, Foro P, Membrive I, Reig A, Quera J, Fernandez-Velilla E, Pera O, Lio J, Lozano J, Algara M. Five-Year Outcomes, Cosmesis, and Toxicity With 3-Dimensional Conformal External Beam Radiation Therapy to Deliver Accelerated Partial Breast Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87(5):1051-7.
41. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 16;97(6):419-24.
42. Bernet L, Pinero A, Vidal-Sicart S, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología mamaria. *Rev Senol Patol Mamar* 2014;27(1): 43-53.
43. Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40 (12):1932-47.
44. Van Den Berg NS, Buckle T, Kleinjan GI, et al. Hybrid tracers for sentinel node biopsy. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;58 (2):193-206.
45. Cox K, Sever A, Jones S, et al. Validation of a technique using microbubbles and contrast enhanced ultrasound (CEUS) to biopsy sentinel lymph nodes (SLN) in pre-operative breast cancer patients with a normal grey-scale axillary ultrasound. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39 (7):760-5.
46. Rubio IT, Diaz-Botero S, Esgueva A et al. The superparamagnetic iron oxide is equivalent to the Tc99radiotracer method for identifying the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2015; 41(1):46-51.
47. Vidal-Sicart S, Rioja ME, Paredes P, et al. Contribution of perioperative imaging to radioguided surgery. *QJ Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 58(2):140-60.
48. Goni Girones E, Vicente Garcia F, Serra Arbeloa P, et al. Evaluation of the efficacy of sentinel node detection in breast cancer: chronological course and influence of the incorporation of an intra-operative portable gamma camera. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2013; 32(6):343-9.

49. Alvarenga CA, Paravidino PI, Alvarenga M, et al. Expression of CK19 in invasive breast carcinomas of special histological types: implications for the use of one-step nucleic acid amplification. *J Clin Pathol* 2011;64(6):493-7.
50. Peg V, Espinosa-Bravo M, Vieites B, et al. Intraoperative molecular analysis of total tumor load in sentinel lymph node: a new predictor of axillary status in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139(1):87-93.
51. Ohi Y, Umekita Y, Sagara Y, et al. Whole sentinel lymph node analysis by a molecular assay predicts axillary node status in breast cancer. *Br J Cancer.* 2012; 107(8):1239-43.
52. Pinero-Madrona A, Ruiz-Merino G, Bernet L, et al. Tumoral load quantification of positive sentinel lymph nodes in breast cancer to predict more than two involved nodes. *Breast* 2014; 23(6): 859-64.
53. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, Saha S et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg.* 2016 Sep; 264(3):413-20.
54. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, Viale G, Luini A, Veronesi P, Barattella P, Chifu C et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013 Apr; 14 (4):297-305. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70035-4. Epub 2013 Mar 11.
55. Straver, ME. Meijnen P, Van Tienhoven G, Van de Velde JH, Manse, RE, Bogaerts J, Westenberg HA. Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 28(5), 731-737.
56. Yi M, Kuerer HM, Mittendorf EA, Hwang RF, Caudle AS, Bedrosian I, Meric-Bernstam F, et al. Impact of the american college of surgeons oncology group Z0011 criteria applied to a contemporary patient population. *J Am Coll Surg.* 2013; 216:105-13.
57. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editores. *The AJCC cancer staging manual.* 7th ed. New York, USA: Springer; 2010.
58. Haffty BG, Hunt KK, Harris JR, Buchholz TA. Positive sentinel nodes without axillary dissection: Implications for the radiation oncologist. *J Clin Oncol.* 2011;29:4479---81.
59. Bayo E, Herruzo I, Arenas M, Algara M. Consensus on the regional lymph nodes irradiation in breast cancer. *Clin Transl Oncol.* 2013; 15: 766---73.

